

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE INTERNATIONAL PATENT COOPERATION  
TREATY (PCT)

|   |           |   |
|---|-----------|---|
| (51) International Patent Classification <sup>6</sup> :<br><br><b>A61K 7/06</b>   | <b>A1</b> | (11) International publication number: <b>WO 99/58101</b><br><br>(43) International publication date: Nov. 18, 1999 (11/18/99)  |
| <p>(21) International application no.: <b>PCT/FR99/01124</b><br/> (22) International filing date: May 11, 1999 (05/11/99)<br/> (30) Priority data:<br/> 98/05968 May 12, 1998 (05/12/98) FR</p> <p>(71) Applicant: <i>(for all the Designated States except US)</i>:<br/> L'OREAL [FR/FR]; 14 Rue Royale, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventors; and<br/> (75) Inventors/Applicants <i>(US only)</i>: JARROUSSE,<br/> Françoise [FR/FR]; 168 Avenue Vauban, F-93190<br/> Livry-Gargan (FR), MAHE, Yann [FR/FR]; 36 Avenue<br/> de l'Epargne, F-91390 Morsang-sur-Orge (FR).</p> <p>(74) Attorney: TEZIER HERMAN, Béatrice;<br/> L'Oréal/D.P.I., 6 Rue Bertrand Sincholle, F-92585<br/> Clichy Cédex (FR).</p> |           | <p>(81) Designated states: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EUROPEAN Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Published</b><br/> <i>With international search report.</i></p> |

(54) Title: **USE OF METALLOPROTEINASE INHIBITORS FOR INDUCING AND/OR STIMULATING GROWTH OF HAIR OR HAIRS AND/OR FOR SLOWING DOWN THEIR LOSS**

(57) Abstract [English, as published.]

The invention concerns the use in/for the preparation of a composition, as active principle in a physiologically acceptable medium, an efficient amount of at least a metalloproteinase inhibitor or any functional biological equivalent, for inducing and/or stimulating growth of hair or hairs and for slowing down their loss. The invention also concerns a method for cosmetic treatment of hair or hairs.

[list of state abbreviations on next page is omitted]

**Use of metalloproteinase inhibitors for inducing and/or stimulating  
growth of hair or hairs and/or for slowing down their loss.**

The present invention concerns the use in/for the preparation of a composition, as active principle in a physiologically acceptable medium, of an efficient amount of at least one metalloproteinase inhibitor, or of any functional biological equivalent thereof, to induce and/or stimulate the growth of hair or hairs and/or to slow down their loss.

In human beings, the growth of hairs and their renewal are determined primarily by the activity of the hair follicles and their dermo-epidermic environment. The activity is cyclic and has essentially three phases, i.e., the anagen phase, the catagen phase, and telogen phase.

The active anagen phase, or growth phase, which lasts several years and during which hairs lengthen, is followed by a very short, transitory catagen phase which lasts a few weeks, then a rest phase, called the telogen phase, which lasts a few months.

At the end of the rest period, the hairs fall out and another cycle begins. Thus, the hair is being constantly renewed, and of the approximately 150,000 hairs which constitute a head of hair, at any time, approximately 10 % of them are resting and will thus be replaced in a few months.

In a significant number of cases, premature hair loss occurs in genetically predisposed subjects and this primarily affects men. This is more precisely androgenetic or androgenic or even androgeno-genetic alopecia.

This alopecia is basically due to a disturbance of the capillary renewal which results, first, in acceleration of the frequency of the cycles at the expense of the quality of the hairs, then of their quantity. A progressive impoverishment of the head of hair by regression of the hairs referred to as "terminal" in the stage of downy hairs. Certain zones are affected preferentially, in particular, in men, the temporal or frontal regions as well as the occiput; whereas, in contrast, in women diffuse alopecia of the top of the head is observed.

For many years, the cosmetic or pharmaceutical industry has sought substances enabling suppression or reduction of the effect of alopecia, especially to induce or to stimulate the growth of hair or hairs or to reduce their loss.

In this regard, a large number of very diverse active compounds have certainly already been proposed, for example, 2,4-diamino 6-piperidinopyrimidine 3-oxide, or "Minoxidil" described in US 4,596,812 or numerous derivatives thereof, such as those described in patent applications EP 353123, EP 356271, EP 408442, EP 522964, EP 420707, EP 459890, EP 519819.

Also, 6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-piperidinopyrimidine and its derivatives, which are described more specifically in the patent US-A-4,139,619, can be mentioned.

The fact remains, generally speaking, that it would be interesting and useful to have available active compounds other than those already known.

The applicant has now discovered, after significant research into the question, that a metalloproteinase inhibitor, or any functional biological equivalent thereof, efficiently enables inducing and/or stimulating the growth of hair or hairs, and/or reducing their loss.

The metalloproteinases (MMPs) are members of a family of proteolytic enzymes (endoproteases) which have one zinc atom coordinated with 3 cysteine residues and one methionine residue in their active site and which degrade the macromolecular components of the extracellular matrix and of the basal layers with a neutral pH (collagen, elastin, etc.). Very broadly distributed in living organisms, these enzymes are present, but barely expressed, in normal physiological situations such as the growth of organs and the renewal of tissues. Their excessive expression in man and their activation are, however, linked to numerous processes which involve destruction and remodeling of the matrix. This results in, for example, uncontrolled resorption of the extracellular matrix.

The metalloproteinases are produced and secreted in an inactive zymogenic form (pro-enzyme). These zymogenic forms are then activated in the extracellular environment by the elimination of a propeptide region. The members of this family can activate each other.

Regulation of the activity of the MMPs thus occurs at the level of the expression of the genes (transcription and translation), at the level of the activation of the zymogenic form, or at the level of the local control of the active forms.

The chief regulators of the activity of the MMPs are the tissue inhibitors of metalloproteinases, or TIMPs. Nevertheless, the expression of the MMPs is also modulated by growth factors, cytokines, oncogenic products (ras and jun), or even by the matrix constituents.

The family of the metalloproteinases is made up of several groups, well-defined on the basis of their resemblances in terms of structure and substrate specificity (see Woessner J.F., *Faseb Journal*, vol. 5, 1991, 2145). Among these groups, we can mention the collagenases which degrade fibrillary collagens (MMP-1 or interstitial collagenase, MMP-8 or neutrophil collagenase, MMP-13 or collagenase 3), the gelatinases which degrade type IV collagen or any form of denatured collagen (MMP-2 or gelatinase A (72 kDa), MMP-9 or gelatinase B (92 kDa)), the stromelysins whose large spectrum of activity targets the proteins of the extracellular matrix, such as the glycoproteins (fibronectin, laminin), the proteoglycans, etc., or even the membrane metalloproteinases.

The applicant has now discovered that the metalloproteinases are present in the internal structures of hair follicles, i.e., in the internal epithelial sheath (IRS). In particular, MMP-9 is found at the level of the IRS.

It is known that during the hair cycle, the hair follicle passes from a low position in the skin in the anagen phase to a high position in the skin during the telogen phase. This movement must be accompanied by a modification of the extracellular matrix which enables the migration of the

follicle, a modification which could be due to an expression of the MMPs, causing a controlled degradation of said extracellular matrix. It is at the end of the telogen phase that the hair falls out. However, it is also known that cytokines and growth factors affect the hair cycle. For example, *in vitro*, the epidermal growth factor (EGF) favors the transition from the anagen phase to the catagen phase (formation of a "club" structure characteristic of the catagen phase), the phase which precedes the falling out of the hair or hairs. It is also known, as the applicant has demonstrated, that in alopecia, there is an inflammatory phase.

The applicant has shown that the MMPs, especially MMP-9, can be induced by interleukin-1 and/or EGF, in particular in the fibroblasts of the dermal papillae.

This explains the interest in reducing the expression of the MMPs at the level of the scalp to slow down, or to inhibit, the degradation of the perifollicular matrix and, thus, to slow down, or to stop, hair loss.

Consequently, the applicant proposes the use of metalloproteinase inhibitors to induce and/or to stimulate the growth of hair or hairs and/or to slow down their loss.

Thus, the invention concerns the use in/for the preparation of a composition, of an efficient quantity of at least one metalloproteinase inhibitor or of any functional biological equivalent thereof, to induce and/or to stimulate the growth of hair or hairs and/or to slow down their loss.

The term "functional biological equivalent" means any molecule equivalent in terms of biological function of which at least one of the elements may have been replaced by an equivalent element.

By way of example, peptides of which a biological equivalent can be a peptide in which at least one amino acid residue has been replaced by another amino acid having a similar hydropathic index can be mentioned.

The term "metalloproteinase inhibitor" means any molecule capable of regulating the activity of MMPs either at the level of expression of the genes (transcription and translation), or at the level of the activation of the zymogenic form of MMPs, or even at the level of the local control of the active forms.

The chief regulators of the activity of MMPs are natural molecules present in tissues called tissue inhibitors of metalloproteinases or TIMPs.

However, these inhibitors can also be known chemical molecules such as the derivatives of hydroxamic acid, cation chelators, growth factors, cytokines, oncogenic products (ras, jun), or even the matrix constituents.

Preferably, according to the invention, tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP), such as the peptides known in the prior art under the names TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, and TIMP-4 (Woessner J.F., Faseb Journal, 1991) are used.

Thus, the invention concerns more specifically the use in/for the preparation of a composition, of an efficient quantity of at least one tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) or of any functional biological equivalent thereof, with the inhibitor or the composition intended to induce and/or to stimulate the growth of hair or hairs and/or to slow down their loss.

In particular, according to the invention, the peptides known in the prior art under the names TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, and TIMP-4 are used as tissue inhibitors of metalloproteinases.

Of course, according to the invention, the metalloproteinase inhibitors may be used singly or in mixture.

It is possible that because of issues of resistance to degradation, it may be necessary to use, according to the invention, a protected form of the metalloproteinase inhibitor. Obviously, the

form of protection must be a biologically compatible form. Numerous forms of biologically compatible protection can be envisaged, such as, acylation or acetylation of the amino-terminal end or amidation of the carboxy-terminal end.

Thus, the invention concerns use as previously defined, characterized in that the metalloproteinase inhibitor is in either a protected form or a unprotected form.

Preferably, according to the invention, a protection based either on acylation or acetylation of the amino-terminal end, or on amidation of the carboxy-terminal end, or even on both, is used.

Among the chemical inhibitors, the thiols or the hydroxamates can be mentioned.

The quantity of metalloproteinase inhibitor which can be used according to the invention obviously depends on the effect sought and must be an efficient quantity to induce and/or to stimulate the growth of hair or hairs and/or to slow down their loss.

By way of example, the quantity of metalloproteinase inhibitor which can be used according to the invention can range from 0.01 % to 5 %, preferably from 0.05 % to 2 % of the total weight of the composition.

Preferably, the composition is a cosmetic composition.

The composition according to the invention may be administered enterally or parenterally.

Preferably, parenterally, the composition is administered topically.

The physiologically acceptable medium in which the peptide is used according to the invention can be anhydrous or aqueous. The term "anhydrous medium" means a solvent medium containing less than 1 % water. This medium consists of a solvent or a mixture of solvents selected more specifically from among the low alcohols  $C_2-C_4$ , such as ethyl alcohol, the alkylene glycols such as propylene glycol, and the alkyl ethers of alkylene glycols or of

dialkylene glycols, of which the alkyl or alkylene radicals contain from 1 to 4 carbon atoms. The term "aqueous medium" means a medium consisting of water or a mixture of water and another physiologically acceptable solvent, chosen, in particular, among the aforementioned organic solvents. In this latter case, these other solvents, when present, represent approximately 5 to 95 % by weight of the composition.

It is possible that the physiologically acceptable medium can contain other adjuvants customarily used in the cosmetic field, such as surfactants, thickeners or gelatinizers, cosmetic agents, preservatives, alkalizers or acidifiers known in the state-of-the-art, and in quantities sufficient to obtain the form of presentation desired, in particular, of a more or less thick lotion, a gel, an emulsion, or a cream. Use may possibly be implemented in a pressurized form in aerosol or vaporized from a spray bottle.

In association with the peptide, it is also possible to use compounds improving the activity of resisting and/or slowing down the loss of hair or hairs, and already having been described for this activity.

Among these latter compounds, the following can be mentioned in particular but not restrictively:

- the esters of nicotinic acid, including especially tocopherol nicotinate, benzyl nicotinate, and nicotinates of alkyls  $C_1$ - $C_6$ , such as methyl or hexyl nicotinate;
- the derivatives of pyrimidine, such as 6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-piperidinopyrimidine, also known under the name Minoxidil, and as described in the patent US 4,139,619;
- antiandrogenic agents;
- 5- $\alpha$ -reductase inhibitors;
- OH-radical scavengers, such as dimethyl sulfoxide;
- peptides, such as the tripeptide Lys-Pro-Val;
- extracts of microorganisms, especially bacterial;

- plant extracts.

Other compounds can also be added to the list above, i.e., for example, phospholipids such as lecithin, linoleic and linolenic acids, salicylic acid and its derivatives described in French patent FR 2,581,542, such as the derivatives of salicylic acid with an alkanoyl group having from 2 to 12 carbon atoms in position 5 of the benzene ring, hydroxycarboxylic or ketocarboxylic acids and their esters, lactones and their corresponding salts, carotenoids, eicosatetraenoic and eicosatrienoic acids or their esters and amides, vitamin D and its derivatives.

The cosmetic composition according to the invention is to be applied on the alopecic zones of the scalp and the hair or hairs of an individual, and possibly left in contact for several hours and is possibly to be rinsed. It is possible, for example, to apply the cosmetic composition containing an efficient quantity of at least one metalloproteinase inhibitor to the hair and scalp in the evening, leave it in contact all night, and possibly shampoo in the morning. These applications may be repeated daily during one or more months depending on the individual.

Thus, a further object of the present invention is a method of cosmetic treatment of the hair or hairs and/or the scalp, characterized in that it consists in applying to the hair and/or the scalp, a cosmetic composition containing an efficient quantity of at least one metalloproteinase inhibitor, leaving this in contact with the hair and/or the scalp and/or hairs, and possibly rinsing it.

The treatment method presents the characteristics of a cosmetic method to the extent that it enables improving the aesthetics of the hair and/or the hairs by giving them more vigor and an improved appearance.

The following examples illustrate the invention without restricting its scope in any way.

Example 1: Daily lotion:

|                               |     |      |   |
|-------------------------------|-----|------|---|
| TIMP-1                        |     | 0.01 | g |
| TIMP-2                        |     | 0.01 | g |
| 2,4 diaminopyrimidine-3-oxide |     | 0.75 | g |
| Ethanol at 95°                |     | 30   | g |
| Perfume                       |     | qs   |   |
| Dyes                          |     | qs   |   |
| Demineralized water           | qsp | 100  | g |

Example 2: Gel with liposomes:

|   |     |           |   |
|---|-----|-----------|---|
| Natipide II® (i.e., 2 g in phospholipids) |     | 10        | g |
| TIMP-2                                    |     | 0.025     | g |
| Carbomer                                  |     | 0.25      | g |
| Triethanolamine                           |     | qs pH = 7 |   |
| Preservatives                             |     | qs        |   |
| Demineralized water                       | qsp | 100       | g |

® Mixture Water/Alcohol/Lecithin from the company Nattermann

## CLAIMS

1. Use in/for the preparation of a composition, of an efficient quantity of at least one metalloproteinase inhibitor, or any functional biological equivalent thereof, with the inhibitor or the composition being intended to induce an/or to stimulate the growth of hair or hairs and/or to slow down their loss.
2. Use according to the preceding claim, characterized in that the metalloproteinase inhibitor is selected from among tissue inhibitors, chemical inhibitors, growth factors, cytokines, oncogenic products, or even matrix constituents.
3. Use according to any one of the preceding claims, characterized in that the inhibitor is a tissue or chemical inhibitor of metalloproteinase.
4. Use according to any one of the preceding claims, characterized in that the tissue inhibitor of metalloproteinase is a peptide of natural or synthetic origin.
5. Use according to any one of the preceding claims, characterized in that the tissue metalloproteinase inhibitor is in either a protected or an unprotected form.
6. Use according to the preceding claim, characterized in that the protection consists in a protection based either on acylation or acetylation of the amino-terminal end, or on the amidation of the carboxy-terminal end, or even on both.
7. Use according to any one of the preceding claims, characterized in that the tissue inhibitor of metalloproteinase is selected from TIMP1, TIMP2, TIMP-3, or TIMP-4.
8. Use according to the preceding claim, characterized in that the tissue inhibitor of metalloproteinase is TIMP-1 or TIMP-2.

9. Use according to claim 2, characterized in that the chemical metalloproteinase inhibitor is selected from among the thiols or the hydroxamates.

10. Use according to any one of the preceding claims, characterized in that the metalloproteinase inhibitor is used in a quantity between 0.01 % and 5 %, preferably from 0.05 % to 2 % of the total weight of the composition.

11. Method of cosmetic treatment of the hair or hairs and/or of the scalp, characterized in that it consists in applying to the hair and/or the scalp, a composition containing an efficient quantity of at least one metalloproteinase inhibitor, of leaving this in contact with the hair and/or the scalp, and possibly of rinsing.



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

|   |   |   |
|---|---|---|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :<br><b>A61K 7/06</b>   | <b>A1</b>   | (11) Numéro de publication internationale: <b>WO 99/58101</b><br>(43) Date de publication internationale: 18 novembre 1999 (18.11.99) |
| <p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01124</p> <p>(22) Date de dépôt international: 11 mai 1999 (11.05.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité:<br/>98/05968 12 mai 1998 (12.05.98) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et<br/>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): JARROUSSE, Françoise [FR/FR]; 168, avenue Vauban, F-93190 Livry-Gargan (FR). MAHE, Yann [FR/FR]; 36, avenue de l'Epargne, F-91390 Morsang-sur-Orge (FR).</p> <p>(74) Mandataire: TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oreal/D.P.I., 6, rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).</p>  | <p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée<br/>Avec rapport de recherche internationale.</p> |   |
| <p>(54) Title: USE OF METALLOPROTEINASE INHIBITORS FOR INDUCING AND/OR STIMULATING GROWTH OF HAIR OR HAIRS AND/OR FOR SLOWING DOWN THEIR LOSS</p> <p>(54) Titre: UTILISATION D'INHIBITEURS DE METALLOPROTEINASES POUR INDUIRE ET/OU STIMULER LA CROISSANCE DES CHEVEUX OU DES POILS ET/OU FREINER LEUR CHUTE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns the use in/for the preparation of a composition, as active principle in a physiologically acceptable medium, an efficient amount of at least a metalloproteinase inhibitor or any functional biological equivalent, for inducing and/or stimulating growth of hair or hairs and for slowing down their loss. The invention also concerns a method for the cosmetic treatment of hair or hairs.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne l'utilisation dans/ou pour la préparation d'une composition, à titre de principe actif dans un milieu physiologiquement acceptable, d'une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de métalloprotéinase ou de tout équivalent biologique fonctionnel, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux ou des poils et/ou freiner leur chute. L'invention concerne également un procédé de traitement cosmétique des cheveux ou des poils.</p> |   |   |

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |  |    |                                       |    |                       |
|----|---------------------------|----|--|----|---------------------------------------|----|-----------------------|
| AL | Albanie                   | ES | Espagne                                    | LS | Lesotho                               | SI | Slovaquie             |
| AM | Arménie                   | FI | Finlande                                   | LT | Lituanie                              | SK | Slovaquie             |
| AT | Autriche                  | FR | France                                     | LU | Luxembourg                            | SN | Sénégal               |
| AU | Australie                 | GA | Gabon                                      | LV | Lettonie                              | SZ | Swaziland             |
| AZ | Azerbaïdjan               | GB | Royaume-Uni                                | MC | Monaco                                | TD | Tchad                 |
| BA | Bosnie-Herzégovine        | GE | Géorgie                                    | MD | République de Moldova                 | TC | Togo                  |
| BB | Barbade                   | GH | Ghana                                      | MG | Madagascar                            | TJ | Tadjikistan           |
| BE | Belgique                  | GN | Guinée                                     | MK | Ex-République yougoslave de Macédoine | TM | Turkménistan          |
| BF | Burkina Faso              | GR | Grèce                                      | ML | Mali                                  | TR | Turquie               |
| BG | Bulgarie                  | HU | Hongrie                                    | MN | Mongolie                              | TT | Trinité-et-Tobago     |
| DJ | Djibouti                  | IE | Irlande                                    | MR | Mauritanie                            | UA | Ukraine               |
| BR | Brazili                   | IL | Israël                                     | MW | Malawi                                | UG | Ouganda               |
| BY | Bélarus                   | IS | Islande                                    | MX | Mexique                               | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada                    | IT | Italie                                     | NE | Niger                                 | UZ | Ouzbékistan           |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon                                      | NL | Pays-Bas                              | VN | Viet Nam              |
| CG | Congo                     | KE | Kenya                                      | NO | Norvège                               | YU | Yougoslavie           |
| CH | Suisse                    | KG | Kirghizistan                               | NZ | Nouvelle-Zélande                      | ZW | Zimbabwe              |
| CI | Côte d'Ivoire             | KP | République populaire démocratique de Corée | PL | Pologne                               |    |                       |
| CM | Cameroun                  | KR | République de Corée                        | PT | Portugal                              |    |                       |
| CN | Chine                     | KZ | Kazakhstan                                 | RO | Roumanie                              |    |                       |
| CU | Cuba                      | LC | Sainte-Lucie                               | RU | Fédération de Russie                  |    |                       |
| CZ | République tchèque        | LI | Liechtenstein                              | SD | Soudan                                |    |                       |
| DE | Allemagne                 | LK | Sri Lanka                                  | SE | Suède                                 |    |                       |
| DK | Danemark                  | LR | Libéria                                    | SG | Singapour                             |    |                       |
| EE | Estonie                   |    |  |    |                                       |    |                       |

**Utilisation d'inhibiteurs de métalloprotéinases pour induire et/ou stimuler la croissance des cheveux ou des poils et/ou freiner leur chute.**

La présente invention concerne l'utilisation dans/ou pour la préparation d'une composition, à titre de principe actif dans un milieu physiologiquement acceptable, d'une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de métalloprotéinase, ou de tout équivalent biologique fonctionnel, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux ou des poils et/ou freiner leur chute.

Chez l'être humain, la croissance des cheveux et leur renouvellement sont principalement déterminés par l'activité des follicules pileux et de leur environnement dermo-épidermique. Leur activité est cyclique et comporte essentiellement trois phases, à savoir la phase anagène, la phase catagène et la phase télogène.

A la phase anagène active ou phase de croissance, qui dure plusieurs années et au cours de laquelle les cheveux s'allongent, succède une phase catagène très courte et transitoire qui dure quelques semaines, puis une phase de repos, appelée phase télogène, qui dure quelques mois.

A la fin de la période de repos, les cheveux tombent et un autre cycle recommence. La chevelure se renouvelle donc en permanence, et sur les 150000 cheveux environ que comporte une chevelure, à chaque instant, 10% d'entre eux environ sont au repos et seront donc remplacés en quelques mois.

Dans un nombre important de cas, la chute précoce des cheveux survient chez des sujets prédisposés génétiquement et elle atteint notamment les hommes. Il s'agit plus particulièrement de l'alopecie androgénétique ou androgénique ou encore androgéno-génétique.

Cette alopecie est essentiellement due à une perturbation du renouvellement capillaire qui entraîne, dans un premier temps, l'accélération de la fréquence des cycles aux dépens de la qualité des cheveux puis de leur quantité. Il se produit un appauvrissement progressif de la chevelure par régression des cheveux dits "terminaux" au stade de duvets. Des zones sont touchées préférentiellement, notamment chez l'homme les golfes temporaux ou frontaux ainsi que l'occiput, tandis que chez les femmes on constate plutôt une alopecie diffuse du vertex.

On recherche depuis de nombreuses années, dans l'industrie cosmétique ou pharmaceutique, des substances permettant de supprimer ou de réduire l'effet de l'alopécie, et notamment d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux ou des poils ou de diminuer leur chute.

5 Dans cette optique, on a certes déjà proposé un grand nombre de composés actifs très divers, comme par exemple le 2,4-diamino 6-piperidinopyrimidine 3-oxyde ou "Minoxidil" décrit dans US 4 596 812 ou encore ses nombreux dérivés comme ceux décrits par exemple dans les demandes de brevet EP 353123, EP 10 356271, EP 408442, EP 522964, EP 420707, EP 459890, EP 519819.

On peut encore citer le 6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-pipéridino pyrimidine et ses dérivés, qui sont décrits plus particulièrement dans le brevet US-A- 4 139 619.

15 Il reste, d'une manière générale, qu'il serait intéressant et utile de pouvoir disposer de composés actifs autres que ceux déjà connus.

Or, la demanderesse vient maintenant de découvrir, après d'importantes recherches menées sur la question, qu'un inhibiteur de métalloprotéinases, ou 20 tout équivalent biologique fonctionnel, permet d'induire et/ou de stimuler la croissance des cheveux ou des poils, et/ou de diminuer leur chute, de manière efficace.

Les métalloprotéinases (MMPs) sont les membres d'une famille d'enzymes 25 protéolytiques (endoprotéases) qui possèdent un atome de zinc coordonné à 3 résidus cystéine et une méthionine dans leur site actif et qui dégradent les composants macromoléculaires de la matrice extracellulaire et des lames basales à pH neutre (collagène, élastine, etc ...). Très largement répandues dans le monde vivant, ces enzymes sont présentes, mais faiblement exprimées, dans des situations physiologiques normales comme la croissance des organes 30 et le renouvellement des tissus. Leur surexpression chez l'homme et leur activation sont cependant liées à de nombreux processus qui impliquent la destruction et le remodelage de la matrice. Cela entraîne par exemple une résorption non contrôlée de la matrice extracellulaire.

Les métalloprotéinases sont produites et sécrétées sous une forme zymogène 35 inactive (pro-enzyme). Ces formes zymogènes sont ensuite activées dans

l'environnement extracellulaire par l'élimination d'une région propeptidique. Les membres de cette famille peuvent s'activer les uns les autres.

La régulation de l'activité des MMPs se produit ainsi au niveau de l'expression des gènes (transcription et traduction), au niveau de l'activation de la forme  
5 zymogène, ou au niveau du contrôle local des formes actives.

Les principaux régulateurs de l'activité des MMPs sont les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases ou TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases). Cependant, l'expression des MMPs est également modulée par les facteurs de croissance, les cytokines, les produits oncogènes (ras, jun), ou encore les  
10 constituants matriciels.

La famille des métalloprotéinases est constituée de plusieurs groupes bien définis basés sur leurs ressemblances en terme de structure et de spécificité de substrat (voir Woessner J. F., Faseb Journal, vol. 5, 1991, 2145). Parmi ces  
15 groupes, on peut citer les collagénases destinées à dégrader les collagènes fibrillaires (MMP-1 ou collagénase interstitielle, MMP-8 ou collagénase de neutrophile, MMP-13 ou collagénase 3), les gélatinases qui dégradent le collagène de type IV ou toute forme de collagène dénaturé (MMP-2 ou gélatinase A (72 kDa), MMP-9 ou gélatinase B (92 kDa) ), les stromyélises  
20 dont le large spectre d'activité s'adresse aux protéines de la matrice extracellulaire telles que les glycoprotéines (fibronectine, laminine), les protéoglycannes, etc., ou encore les métalloprotéinases membranaires .

La demanderesse a maintenant découvert que les métalloprotéinases sont présentes dans les structures internes des follicules pileux, à savoir dans la  
25 gaine épithéliale interne (IRS). Particulièrement, on retrouve la MMP-9 au niveau de l'IRS.

Or, on sait qu'au cours du cycle pileux le follicule pileux passe d'une localisation basse dans le derme dans la phase anagène à une localisation haute dans le derme lors de la phase télogène. Ce mouvement doit être accompagné d'une  
30 modification de la matrice extracellulaire qui permet la migration du follicule, modification qui pourrait être due à une expression des MMPs, entraînant une dégradation contrôlée de ladite matrice extracellulaire. C'est à la fin de la phase télogène qu'intervient la chute du cheveu. Mais on sait aussi que les cytokines et les facteurs de croissance influent sur le cycle pileux. Par exemple le facteur de  
35 croissance épidermique (EGF : epidermal growth factor) favorise *in vitro* la

transition depuis la phase anagène vers la phase catagène (formation d'une structure en « club » caractéristique de la phase catagène), phase qui précède la chute des cheveux ou des poils. On sait aussi, comme l'a démontré la demanderesse qu'il existe dans l'alopecie une phase inflammatoire.

5

La demanderesse a montré que les MMPs et particulièrement la MMP-9, peuvent être induites par l'interleukine-1 et/ou l'EGF en particulier dans les fibroblastes de la papilles dermiques.

On comprend donc l'intérêt de diminuer au niveau du cuir de chevelu, l'expression des MMPs pour ralentir voir inhiber la dégradation de la matrice périfolliculaire et ainsi ralentir voir stopper la chute des cheveux.

La demanderesse propose donc l'utilisation d'inhibiteurs de métalloprotéinases pour induire et/ou stimuler la croissance des cheveux ou des poils et/ou freiner leur chute.

Ainsi, l'invention concerne l'utilisation dans/ou pour la préparation d'une composition, d'une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de métalloprotéinase ou de tout équivalent biologique fonctionnel, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux ou des poils et/ou freiner leur chute

Par équivalent biologique fonctionnel, on entend toute molécule fonctionnellement équivalente en terme de fonction biologique dont l'un au moins des éléments peut avoir été changé pour un élément équivalent.

A titre d'exemple on peut citer les peptides dont un équivalent biologique peut être un peptide dans lequel au moins un résidu d'acide aminé a été remplacé par un autre acide aminé ayant un index hydropathique similaire.

Par inhibiteur de métalloprotéinase, on entend toute molécule capable de réguler l'activité des MMPs soit au niveau de l'expression des gènes (transcription et traduction), soit au niveau de l'activation de la forme zymogène des MMPs, soit encore au niveau du contrôle local des formes actives.

Les principaux régulateurs de l'activité des MMPs sont des molécules naturelles présentes dans les tissus appelées inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases ou TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases).

Mais ces inhibiteurs peuvent également être des molécules chimiques connues comme par exemple les dérivés de l'acide hydroxamique, les chélateurs de cations, les facteurs de croissance, les cytokines, les produits oncogènes (ras, jun), ou encore les constituants matriciels.

5

Préférentiellement selon l'invention, on utilise des inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases (TIMP) comme par exemple les peptides connus dans l'art antérieur sous les appellations TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 et TIMP-4 (Woessner J. F., Faseb Journal, 1991).

10

Ainsi, l'invention concerne plus particulièrement l'utilisation dans/ou pour la préparation d'une composition, d'une quantité efficace d'au moins un inhibiteur tissulaire de métalloprotéinases (TIMP) ou de tout équivalent biologique fonctionnel, l'inhibiteur ou la composition étant destinés à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux ou des poils et/ou freiner leur chute.

15

Particulièrement selon l'invention, on utilise comme inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases les peptides connus dans l'art antérieur sous les appellations TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 et TIMP-4.

20

Bien entendu selon l'invention, les inhibiteurs de métalloprotéinases peuvent être utilisés seuls ou en mélange.

25

Il se peut que pour des questions de résistance à la dégradation il soit nécessaire d'utiliser selon l'invention une forme protégée de l'inhibiteur de métalloprotéinases. La forme de la protection doit évidemment être une forme biologiquement compatible. De nombreuses formes de protections biologiquement compatibles peuvent être envisagées comme par exemple l'acylation ou l'acétylation de l'extrémité amino-terminale ou l'amidation de l'extrémité carboxy-terminale.

30

Ainsi, l'invention concerne une utilisation telle que précédemment définie, caractérisée par le fait que l'inhibiteur de métalloprotéinases est sous une forme protégée ou non.

35

De préférence, on utilise selon l'invention une protection basée soit sur l'acylation ou l'acétylation de l'extrémité amino-terminale, soit sur l'amidation de l'extrémité carboxy-terminale soit encore sur les deux.

Parmi les inhibiteurs chimiques, on peut citer les thiols ou les hydroxamates.

La quantité d'inhibiteur de métalloprotéinases utilisable selon l'invention dépend  
5 | bien évidemment de l'effet recherché et doit être en une quantité efficace pour  
induire et/ou stimuler la croissance des cheveux ou des poils et/ou freiner leur  
chute.

A titre d'exemple la quantité d'inhibiteur de métalloprotéinases utilisable selon  
10 | l'invention peut aller par exemple de 0,01% à 5% et de préférence de 0,05% à  
2% du poids total de la composition.

De préférence la composition est une composition cosmétique.

15 | La composition selon l'invention peut être administrée par voie entérale ou  
parentérale. De préférence, par la voie parentérale la composition est  
administrée par voie topique.

Le milieu physiologiquement acceptable dans lequel le peptide est utilisé selon  
20 | l'invention peut être anhydre ou aqueux. On entend par milieu anhydre, un  
milieu solvant contenant moins de 1% d'eau. Ce milieu peut être constitué d'un  
solvant ou d'un mélange de solvants choisi plus particulièrement parmi les  
alcools inférieurs en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> comme l'alcool éthylique, les alkylèneglycols comme  
le propylèneglycol, et les alkyléthers d'alkylèneglycols ou de dialkylèneglycols,  
25 | dont les radicaux alkyle ou alkylène contiennent de 1 à 4 atomes de carbone.  
On entend par milieu aqueux, un milieu constitué par de l'eau ou un mélange  
d'eau et d'un autre solvant physiologiquement acceptable, choisi notamment  
parmi les solvants organiques cités ci-dessus. Dans ce dernier cas, ces autres  
solvants, lorsqu'ils sont présents, représentent environ 5 à 95% en poids de la  
30 | composition.

Il est possible que le milieu physiologiquement acceptable puisse contenir  
d'autres adjuvants habituellement utilisés dans le domaine cosmétique tels que  
des agents tensioactifs, des agents épaississants ou gélifiants, des agents  
35 | cosmétiques, des agents conservateurs, des agents alcalinisants ou acidifiants  
bien connus dans l'état de la technique, et en quantités suffisantes pour obtenir  
la forme de présentation désirée, notamment de lotion plus ou moins épaissie,

de gel, d'émulsion, ou de crème. L'utilisation peut éventuellement se faire sous une forme pressurisée en aérosol ou vaporisée à partir d'un flacon pompe.

Il est possible aussi d'utiliser en association avec le peptide, des composés améliorant encore l'activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la chute des cheveux ou des poils, et ayant déjà été décrits pour cette activité.

Parmi ces derniers composés, on peut plus particulièrement citer à titre non limitatif :

- les esters d'acide nicotinique, dont notamment le nicotinate de tocophérol, le nicotinate de benzyle et les nicotinates d'alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> comme les nicotinates de méthyle ou d'hexyle ;

- les dérivés de pyrimidine, comme le 6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-pipéridino pyrimidine encore connu sous le nom de Minoxidil, et tels que décrits dans le brevet US 4 139 619 ;

- des agents antiandrogènes ;

- des inhibiteurs des 5- $\alpha$ -réductases ;

- des capteurs de radicaux OH, tels que le diméthylsulfoxyde ;

- des peptides comme par exemple le tripeptide Lys-Pro-Val ;

- des extraits de micro-organismes, particulièrement bactériens ;

- des extraits végétaux.

A la liste ci-dessus, d'autres composés peuvent également être rajoutés, à savoir par exemple des phospholipides comme la lécithine, les acides linoléique et linolénique, l'acide salicylique et ses dérivés décrits dans le brevet français FR 2 581 542, comme les dérivés de l'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoylé ayant de 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique, des acides hydroxycarboxyliques ou cétocarboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants, des caroténoïdes, les acides eicosatétraénoïque et eicosatriénoïque ou leurs esters et amides, la vitamine D et ses dérivés.

La composition cosmétique selon l'invention est à appliquer sur les zones alopéciques du cuir chevelu et des cheveux ou des poils d'un individu, et est éventuellement laissée en contact plusieurs heures et est éventuellement à rincer. On peut, par exemple, appliquer la composition cosmétique contenant une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de métalloprotéinases sur les

cheveux et le cuir chevelu, le soir, garder celle-ci au contact toute la nuit et éventuellement effectuer un shampoing le matin. Ces applications peuvent être renouvelées quotidiennement pendant un ou plusieurs mois suivant les individus.

5

Ainsi, la présente invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux ou des poils et/ou du cuir chevelu, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu, une composition cosmétique contenant une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de métalloprotéinases, à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu et/ou les poils, et éventuellement à rincer.

10

Le procédé de traitement présente les caractéristiques d'un procédé cosmétique dans la mesure où il permet d'améliorer l'esthétique des cheveux ou des poils en leur donnant une plus grande vigueur et un aspect amélioré.

15

On va maintenant donner à titre d'illustration des exemples qui ne sauraient limiter en aucune façon la portée de l'invention.

20 Exemple 1 : Lotion quotidienne :

|                               |     |      |   |
|-------------------------------|-----|------|---|
| TIMP-1                        |     | 0,01 | g |
| TIMP-2                        |     | 0,01 | g |
| 2,4 diaminopyrimidine-3-oxyde |     | 0,75 | g |
| Ethanol à 95°                 |     | 30   | g |
| 25 Parfum                     |     | qs   |   |
| Colorants                     |     | qs   |   |
| Eau déminéralisée             | qsp | 100  | g |

Exemple 2 : Gel Liposomé :

|  |     |       |        |
|--|-----|-------|--------|
| 30 Natipide II <sup>®</sup> (soit 2 g en phospholipides) |     | 10    | g      |
| TIMP-2   |     | 0,025 | g      |
| Carbomer   |     | 0,25  | g      |
| Triéthanolamine  |     | qs    | pH = 7 |
| Conservateurs  |     | qs    |        |
| 35 Eau déminéralisée                                     | qsp | 100   | g      |

® Mélange Eau/Alcool/Lécithine de la Société Nattermann

## REVENDICATIONS

- 1- Utilisation dans/ou pour la préparation d'une composition, d'une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de métalloprotéinases ou de tout équivalent biologique fonctionnel, l'inhibiteur ou la composition étant destinés à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux ou des poils et/ou freiner leur chute.
2. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que l'inhibiteur des métalloprotéinases est choisi parmi les inhibiteurs tissulaires, les inhibiteurs chimiques, les facteurs de croissance, les cytokines, les produits oncogènes, ou encore les constituants matriciels.
3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédente, caractérisée par le fait que l'inhibiteur est un inhibiteur tissulaire ou chimique de métalloprotéinases.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'inhibiteur tissulaire de métalloprotéinases est un peptide d'origine naturelle ou synthétique.
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'inhibiteur tissulaire de métalloprotéinases est sous une forme protégée ou non.
6. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que la protection consiste en une protection basée soit sur l'acylation ou l'acétylation de l'extrémité amino-terminale, soit sur l'amidation de l'extrémité carboxy-terminale soit encore sur les deux.
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'inhibiteur tissulaire de métalloprotéinases est choisi parmi le TIMP1, le TIMP2, le TIMP-3 ou le TIMP-4.
8. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que l'inhibiteur tissulaire de métalloprotéinases est le TIMP-1 ou le TIMP-2.

9. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée par le fait que l'inhibiteur chimique de métalloprotéinases est choisi parmi les thiols ou les hydroxamates.
- 5 10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'inhibiteur de métalloprotéinases est utilisé en une quantité comprise entre 0,01% à 5% et de préférence de 0,05% à 2% du poids total de la composition.
- 10 11. Procédé de traitement cosmétique des cheveux ou des poils et/ou du cuir chevelu, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu, une composition contenant une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de métalloprotéinases, à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01124

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| X        | US 4 814 351 A (R. MATHEWS ET AL.)<br>21 March 1989 (1989-03-21)<br>the whole document<br>---   | 1                     |
| X        | EP 0 797 978 A (KYOWA HAKKO K. CO., LTD)<br>1 October 1997 (1997-10-01)<br>the whole document<br>---  | 1                     |
| X        | WO 96 40185 A (CONNECTIVE THERAPEUTICS,<br>INC. & UNIVERSITY OF SOUTH CAROLINA)<br>19 December 1996 (1996-12-19)<br>page 4, line 20; claim 1<br>---<br>-/-- | 1                     |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in contact with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 July 1999

Date of mailing of the international search report

12/08/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5018 Patentlaan 2  
NL - 2260 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 651 epo nt,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Glikman, J-F

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 99/01124

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | BASE DE DONNÉES: "CHEMICAL ABSTRACTS"<br>(SERVEUR: STN); abrégé 115: 141 993,<br>Colombus, OH, USA; & JP 03 074 318 A (K.<br>MIZUMAKI) 28 MARS 1991<br>XP002091869<br>the whole document           | 1-3                   |
| A          | EP 0 414 605 A (ROUSSEL-UCLAF)<br>27 February 1991 (1991-02-27)  | 1                     |
| X          | WO 93 00079 A (UNIVERSITY OF MIAMI)<br>7 January 1993 (1993-01-07)<br>the whole document   | 1-5, 10,<br>11        |
| X          | EP 0 455 422 A (MERCK & CO., INC.)<br>6 November 1991 (1991-11-06)<br>the whole document   | 1-5, 10,<br>11        |
| X          | EP 0 335 554 A (UNILEVER PLC, UNILEVER<br>N.V.) 4 October 1989 (1989-10-04)<br>the whole document  | 1-5, 10,<br>11        |
| X,P        | GB 2 321 852 A (ROHTO PHARMACEUTICAL CO.,<br>LTD) 12 August 1998 (1998-08-12)<br>the whole document  | 1-5, 10,<br>11        |
| X          | WO 94 06459 A (ONCOGENE SCIENCE INC.)<br>31 March 1994 (1994-03-31)<br>page 20, line 30 - page 21, line 2;<br>claims 1,5,6; example 8  | 1-5, 10,<br>11        |
| X,P        | BASE DE DONNÉES "CHEMICAL ABSTRACTS"<br>(SERVEUR: STN, Karlsruhe, DE); abrégé 130:<br>143 951; & JP 11 029 441 A (KANEBO, Ltd) 2<br>FÉVRIER 1999<br>XP002110857<br>the whole document              | 1-5, 10,<br>11        |
| X          | BASE DE DONNÉES "CHEMICAL ABSTRACTS"<br>(SERVEUR: STN, Karlsruhe, DE); abrégé 119:<br>15 093; & JP 05 043 424 A (SANSEI SEIYAKU<br>KK et al.) 23 FÉVRIER 1993<br>XP002110858<br>the whole document | 1-5, 10,<br>11        |
| X          | BASE DE DONNÉES "CHEMICAL ABSTRACTS"<br>(SERVEUR: STN, Karlsruhe, DE); abrégé 120:<br>86 083; & JP 05 279 230 A (H. OGAWA et<br>al.) 26 OCTOBRE 1993<br>XP002110859<br>the whole document          | 1-5, 10,<br>11        |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 99/01124

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: Claims Nos: 1-11 (partially)  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
see supplementary sheet INFORMATION FOLLOW-UP PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## Claims Nos: 1-11 (partially)

Claims 1-11 concern a feature, metalloprotease inhibition, which causes said claims to be lacking in clarity as defined in PCT Article 6. It is impossible to compare the feature which the applicant has selected with what is described in prior art. It should be noted that the most well-known compound for fighting against alopecia, minoxidil, can itself be regarded as a metalloprotease inhibitor, without nevertheless making this the essential feature of said compound. The lack of clarity makes it impossible to carry out an exhaustive search. The search was therefore limited to the compounds cited in the examples.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is warned that the guideline adopted by the EPO acting in its capacity as International Preliminary Examination Authority is not to proceed with a preliminary examination of a subject matter unless a search has been carried out thereon. This position will remain unchanged, notwithstanding that the claims have or have not been modified, either after receiving the search report, or during any procedure under Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01124

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 4814351 A                              | 21-03-1989          | CA 1325383 A               | 21-12-1993          |
|   |                     | AU 617116 B                | 21-11-1991          |
|   |                     | AU 2169488 A               | 08-03-1993          |
|   |                     | DE 3877199 D               | 11-02-1993          |
|   |                     | EP 0356583 A               | 07-03-1990          |
| EP 797978 A                               | 01-10-1997          | CA 2200826 A               | 29-09-1997          |
|   |                     | JP 9315947 A               | 09-12-1997          |
| WO 9640185 A                              | 19-12-1996          | US 5811395 A               | 22-09-1998          |
|   |                     | AU 5925296 A               | 30-12-1996          |
| EP 414605 A                               | 27-02-1991          | FR 2651125 A               | 01-03-1991          |
|   |                     | CA 2023810 A               | 24-02-1991          |
|   |                     | DE 69001730 T              | 04-11-1993          |
|   |                     | JP 3169822 A               | 23-07-1991          |
|   |                     | US 5091193 A               | 25-02-1992          |
| WO 9300079 A                              | 07-01-1993          | AT 178206 T                | 15-04-1999          |
|   |                     | AU 667675 B                | 04-04-1996          |
|   |                     | AU 2240592 A               | 25-01-1993          |
|   |                     | CA 2112496 A               | 07-01-1993          |
|   |                     | CZ 9302892 A               | 17-08-1994          |
|   |                     | DE 69228814 D              | 06-05-1999          |
|   |                     | EP 0591378 A               | 13-04-1994          |
|   |                     | HU 66153 A                 | 28-09-1994          |
|   |                     | IL 102344 A                | 04-01-1998          |
|   |                     | JP 6509072 T               | 13-10-1994          |
|   |                     | NO 934844 A                | 24-02-1994          |
|   |                     | PT 100638 A                | 30-09-1993          |
|   |                     | SK 149093 A                | 10-08-1994          |
|   |                     | US 5486509 A               | 23-01-1996          |
| EP 455422 A                               | 06-11-1991          | CA 2042014 A               | 28-10-1991          |
|   |                     | JP 4224522 A               | 13-08-1992          |
| EP 335554 A                               | 04-10-1989          | AT 77937 T                 | 15-07-1992          |
|   |                     | CA 1325598 A               | 28-12-1993          |
|   |                     | GR 3005864 T               | 07-06-1993          |
|   |                     | JP 1287013 A               | 17-11-1989          |
|   |                     | JP 1770969 C               | 30-06-1993          |
|   |                     | JP 4060567 B               | 28-09-1992          |
| GB 2321852 A                              | 12-08-1998          | US 5037643 A               | 06-08-1991          |
|   |                     | JP 10279501 A              | 20-10-1998          |
|   |                     | AU 5301898 A               | 13-08-1998          |
| WO 9406459 A                              | 31-03-1994          | DE 19805298 A              | 10-09-1998          |
|   |                     | US 5824297 A               | 20-10-1998          |
|   |                     | AU 683024 B                | 30-10-1997          |
|   |                     | AU 5162893 A               | 12-04-1994          |
|   |                     | CA 2145179 A               | 31-03-1994          |
|   |                     | EP 0678031 A               | 25-10-1995          |
|   |                     | JP 8503934 T               | 30-04-1996          |
|   |                     | US 5871724 A               | 16-02-1998          |
|   |                     | US 5817625 A               | 06-10-1998          |
|   |                     | US 5635489 A               | 03-06-1997          |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De la recherche internationale No  
PCT/FR 99/01124

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K7/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X         | US 4 814 351 A (R. MATHEWS ET AL.)<br>21 mars 1989 (1989-03-21)<br>le document en entier   | 1                             |
| X         | EP 0 797 978 A (KYOWA HAKKO K. CO., LTD)<br>1 octobre 1997 (1997-10-01)<br>le document en entier   | 1                             |
| X         | WO 96 40185 A (CONNECTIVE THERAPEUTICS, INC. & UNIVERSITY OF SOUTH CAROLINA)<br>19 décembre 1996 (1996-12-19)<br>page 4, ligne 20; revendication 1 | 1                             |

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "I" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 juillet 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12/08/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Paris 14e 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Fonctionnaire autorisé

Glikman, J-F

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De la Internationale No  
PCT/FR 99/01124

| C. (suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |  |                              |
|--|--|------------------------------|
| Catégorie  | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no des revendications visées |
| X  | BASE DE DONNÉES: "CHEMICAL ABSTRACTS"<br>(SERVEUR: STN); abrégé 115: 141 993,<br>Colombus, OH, USA; & JP 03 074 318 A (K.<br>MIZUMAKI) 28 MARS 1991<br>XP002091869<br>le document en entier<br>---           | 1-3                          |
| A  | EP 0 414 605 A (ROUSSEL-UCLAF)<br>27 février 1991 (1991-02-27)<br>---  | 1                            |
| X  | WO 93 00079 A (UNIVERSITY OF MIAMI)<br>7 janvier 1993 (1993-01-07)<br>le document en entier<br>---   | 1-5, 10,<br>11               |
| X  | EP 0 455 422 A (MERCK & CO., INC.)<br>6 novembre 1991 (1991-11-06)<br>le document en entier<br>---   | 1-5, 10,<br>11               |
| X  | EP 0 335 554 A (UNILEVER PLC, UNILEVER<br>N.V.) 4 octobre 1989 (1989-10-04)<br>le document en entier<br>---  | 1-5, 10,<br>11               |
| X, P   | GB 2 321 852 A (ROHTO PHARMACEUTICAL CO.,<br>LTD) 12 août 1998 (1998-08-12)<br>le document en entier<br>---  | 1-5, 10,<br>11               |
| X  | WO 94 06459 A (ONCOGENE SCIENCE INC.)<br>31 mars 1994 (1994-03-31)<br>page 20, ligne 30 - page 21, ligne 2;<br>revendications 1, 5, 6; exemple 8<br>---  | 1-5, 10,<br>11               |
| X, P   | BASE DE DONNÉES "CHEMICAL ABSTRACTS"<br>(SERVEUR: STN, Karlsruhe, DE); abrégé 130:<br>143 951; & JP 11 029 441 A (KANEBO, Ltd) 2<br>FÉVRIER 1999<br>XP002110857<br>le document en entier<br>---              | 1-5, 10,<br>11               |
| X  | BASE DE DONNÉES "CHEMICAL ABSTRACTS"<br>(SERVEUR: STN, Karlsruhe, DE); abrégé 119:<br>15 093; & JP 05 043 424 A (SANSEI SEIYAKU<br>KK et al.) 23 FÉVRIER 1993<br>XP002110858<br>le document en entier<br>--- | 1-5, 10,<br>11               |
| X  | BASE DE DONNÉES "CHEMICAL ABSTRACTS"<br>(SERVEUR: STN, Karlsruhe, DE); abrégé 120:<br>86 083; & JP 05 279 230 A (H. OGAWA et<br>al.) 26 OCTOBRE 1993<br>XP002110859<br>le document en entier<br>-----        | 1-5, 10,<br>11               |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

...mande internationale n°

PCT/FR 99/ 01124

## Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°  
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n° 1-11 (partiellement)  
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n°  
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 5.4.a).

## Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 1-11 (partiellement)

Les revendications 1-11 se réfèrent à une caractéristique, l'inhibition de metalloprotéinases, qui conduit à un manque de clarté de ces revendications au sens de l'article 6 PCT. Il est impossible de comparer la caractéristique que le demandeur a choisie d'employer avec ce qui est décrit dans l'art antérieur. Il convient de remarquer que le composé le plus connu pour lutter contre l'alopecie, le minoxidil, peut lui-même être considéré comme un inhibiteur de metalloprotéinases, sans pour autant que cela constitue la caractéristique essentielle de ce composé. Le manque de clarté conduit à l'impossibilité d'une recherche complète. La recherche a donc été restreinte aux composés cités dans les exemples.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D. de Internationale No

PCT/FR 99/01124

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| US 4814351 A                                    | 21-03-1989             | CA 1325383 A                            | 21-12-1993             |
|   |                        | AU 617116 B                             | 21-11-1991             |
|   |                        | AU 2169488 A                            | 08-03-1993             |
|   |                        | DE 3877199 D                            | 11-02-1993             |
|   |                        | EP 0356583 A                            | 07-03-1990             |
| EP 797978 A                                     | 01-10-1997             | CA 2200826 A                            | 29-09-1997             |
|   |                        | JP 9315947 A                            | 09-12-1997             |
| WO 9640185 A                                    | 19-12-1996             | US 5811395 A                            | 22-09-1998             |
|   |                        | AU 5925296 A                            | 30-12-1996             |
| EP 414605 A                                     | 27-02-1991             | FR 2651125 A                            | 01-03-1991             |
|   |                        | CA 2023810 A                            | 24-02-1991             |
|   |                        | DE 69001730 T                           | 04-11-1993             |
|   |                        | JP 3169822 A                            | 23-07-1991             |
|   |                        | US 5091193 A                            | 25-02-1992             |
| WO 9300079 A                                    | 07-01-1993             | AT 178206 T                             | 15-04-1999             |
|   |                        | AU 667675 B                             | 04-04-1996             |
|   |                        | AU 2240592 A                            | 25-01-1993             |
|   |                        | CA 2112496 A                            | 07-01-1993             |
|   |                        | CZ 9302892 A                            | 17-08-1994             |
|   |                        | DE 69228814 D                           | 06-05-1999             |
|   |                        | EP 0591378 A                            | 13-04-1994             |
|   |                        | HU 66153 A                              | 28-09-1994             |
|   |                        | IL 102344 A                             | 04-01-1998             |
|   |                        | JP 6509072 T                            | 13-10-1994             |
|   |                        | NO 934844 A                             | 24-02-1994             |
|   |                        | PT 100638 A                             | 30-09-1993             |
|   |                        | SK 149093 A                             | 10-08-1994             |
|   |                        | US 5486509 A                            | 23-01-1996             |
| EP 455422 A                                     | 06-11-1991             | CA 2042014 A                            | 28-10-1991             |
|   |                        | JP 4224522 A                            | 13-08-1992             |
| EP 335554 A                                     | 04-10-1989             | AT 77937 T                              | 15-07-1992             |
|   |                        | CA 1325598 A                            | 28-12-1993             |
|   |                        | GR 3005864 T                            | 07-06-1993             |
|   |                        | JP 1287013 A                            | 17-11-1989             |
|   |                        | JP 1770969 C                            | 30-06-1993             |
|   |                        | JP 4060567 B                            | 28-09-1992             |
| US 5037643 A                                    | 06-08-1991             | US 5037643 A                            | 06-08-1991             |
|   |                        |   |                        |
|   |                        |   |                        |
| GB 2321852 A                                    | 12-08-1998             | JP 10279501 A                           | 20-10-1998             |
|   |                        | AU 5301898 A                            | 13-08-1998             |
|   |                        | DE 19805298 A                           | 10-09-1998             |
| WO 9406459 A                                    | 31-03-1994             | US 5824297 A                            | 20-10-1998             |
|   |                        | AU 683024 B                             | 30-10-1997             |
|   |                        | AU 5162893 A                            | 12-04-1994             |
|   |                        | CA 2145179 A                            | 31-03-1994             |
|   |                        | EP 0678031 A                            | 25-10-1995             |
|   |                        | JP 8503934 T                            | 30-04-1996             |
|   |                        | US 5871724 A                            | 16-02-1998             |
|   |                        | US 5817625 A                            | 06-10-1998             |
|   |                        | US 5635489 A                            | 03-06-1997             |